

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DES VAPEURS NITREUSES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Willy Lanz

Médecin diplômé de la Confédération Suisse



BERNE
IMPRIMERIE LANZ

1927

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE L'ACTION
DES VAPEURS NITREUSES**

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Willy Lanz

Médecin diplômé de la Confédération Suisse

BERNE

IMPRIMERIE LANZ

1927

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de
Monsieur le Professeur H. CRISTIANI, autorise l'impression de
la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur
les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 juin 1927.

Le Doyen,

D^r M. Roch

A LA MÉMOIRE DE MES AMIS ET MAÎTRES,
D^{rs} E. SCHNELLER ET F. MOSER.

Nous tenons à exprimer ici notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur H. CHRISTIANI, qui nous a proposé ce travail et qui nous a témoigné constamment son bienveillant intérêt.

Nous remercions aussi cordialement Monsieur le Docteur P. E. CHAUSSE de son aide précieuse.

HISTORIQUE ET INTRODUCTION

L'historique des vapeurs nitreuses au point de vue médical n'est pas aussi étendu que celui de nombreuses autres substances toxiques, mais il mérite d'être brièvement rappelé pour marquer les étapes de nos connaissances à ce sujet.

Déjà en 1767 DE BOISSIEU (1 et 2) se servait des vapeurs nitreuses pour la désinfection de l'air. Sa méthode a été sensiblement modifiée et améliorée par SMITH (3) en 1780, qui l'appliquait aux salles des malades. De là nous viennent les premières constatations cliniques; les malades toussaient pendant la désinfection. Plusieurs publications traitant de l'intoxication aiguë parurent ensuite dans la première moitié du 19^{ème} siècle, notamment celle de DESGRANGES (4). Mais la première excellente monographie détaillée sur les gaz nitreux est due à EULENBERG de Cologne (5); elle date de 1854. Pendant les années suivantes, et surtout plus tard, au moment de l'essor industriel, qui a été l'occasion d'intoxications nitreuses chez certains travailleurs, les installations techniques pour la protection des ouvriers contre ces gaz, assez primitives d'abord, ont été perfectionnées. K. B. LEHMANN de Würzburg (7) s'est occupé dès 1890 des gaz nitreux, et RONZANI (6) fit en 1907 et 1908, sur les animaux, des expériences importantes. COURTOIS-SUFFIT (9) étudia longuement les gaz nitreux dans un travail de 1912-1913 traitant de l'hygiène de poudreries de France. Il ressort à l'évidence d'un travail de LLOPART et ZANGGER (8), paru en 1911,

qui traite en détail du point de vue médico-légal de cette question, combien patrons et ouvriers, mêmes les plus intéressés, ignorent les ravages que peuvent produire les gaz nitreux.

Pendant la guerre de 1914-1918 on employa les gaz nitreux dans les attaques, mais le plus souvent mélangés à d'autres composés chimiques (dérivés nitro-, phosphogène, etc.) Dans la production de la bronchite chronique les gaz nitreux sont incriminés comme cause principale. (THEODOR PAUL (11), MAGNUS (12) et d'autres).

Tout récemment CRISTIANI (17 et 18) a étudié expérimentalement les effets des gaz nitreux sur les végétaux.

Les gaz nitreux, nommés aussi vapeurs nitreuses ou vapeurs rutilantes, sont un mélange de différents oxydes d'azote. Ses constituants principaux sont

NO	oxyde azotique
NO ₂	bioxyde d'azote
N ₂ O ₄	peroxyde d'azote

Le premier est incolore : à l'air il se transforme immédiatement en bioxyde et en peroxyde d'azote. Parmi les composés constituant les vapeurs rouges, il faut aussi citer N₂O₃ et N₂O₅, les anhydrides des acides nitreux et nitrique. Tous ces produits, gaz bruns ou bruns-rouges, se transforment en présence d'eau en un mélange de vapeurs d'acides azoteux et azotique. Au contact des muqueuses la même transformation a lieu aussi et va même plus loin, jusqu'à production finale de nitrites et de nitrates.

Les mêmes vapeurs se dégagent de l'acide nitrique fumant.

Quoique l'action des vapeurs rouges soit souvent imprévue et néfaste, et ses effets chroniques importants, en pratique le médecin a rarement affaire avec ces intoxications, malgré l'étendue de l'emploi et de la production de ces substances dans de nombreuses industries, où elles figurent soit comme produits principaux ou comme sous-produits. Les ouvriers sont toujours plus ou moins exposés

à leur action. On trouvera une énumération détaillée de ces conditions de travail dans la monographie du B. I. T. (16); je renonce à la reproduire ici.

Le médecin ne doit pas oublier, que par l'action des étincelles électriques l'azote de l'air peut se combiner avec l'oxygène pour former du bioxyde d'azote NO_2 , qui continue à s'oxyder. Toute étincelle électrique à l'air libre peut donc produire des gaz nitreux, tandis qu'en vase clos leur formation s'arrête aussitôt que l'oxygène est consommé. Dans la radiothérapie les gaz proviennent de l'éclat de dérivation (Vorschaltfunkenstrecke). On a accusé les vapeurs nitreuses de produire la fièvre, la céphalée, la fatigue, l'engourdissement, la somnolence, les malaises, les nausées et les vomissements souvent constatés à la suite d'une séance de radiothérapie. On a tâché de les éliminer des salles de traitement, en raison de leur mauvaise odeur également. On y est parvenu soit en enfermant l'étincelle de dérivation dans un vas clos, soit en aspirant les gaz par un ventilateur ou une trompe à eau, quand le premier procédé n'est pas utilisable pour des raisons techniques.

INTOXICATION PAR LES VAPEURS NITREUSES.

L'intoxication aiguë par les gaz nitreux est bien connue chez l'homme et elle a été étudiée expérimentalement sur différents animaux. Je renonce à donner ici le tableau complet de l'intoxication humaine; on en retrouvera la description dans presque tous les travaux traitant de cette question. Je me bornerai à relever quelques points qui nous intéressent spécialement.

Symptômatologie. La sensibilité individuelle aux gaz nitreux varie beaucoup. En général les individus aux poumons faibles ou malades (tbc.) sont plus susceptibles que les autres.

L'inhalation de vapeurs rouges concentrées produit des symptômes aigus, déjà en quelques minutes: L'action corrosive locale, par acide, sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures et sur la peau est moins importante que les conséquences de la formation de méthémoglobine. La mort peut survenir en quelques minutes, ou tout au plus en quelques heures.

Mais le plus souvent il s'agit de vapeurs plus diluées, inhalées pendant un temps plus long; la victime, atteinte de toux suffocante, s'efforce de chercher l'air frais par suite de la dyspnée. L'ouvrier ainsi frappé doit interrompre son travail, soit pour quelques minutes, soit pour tout le reste de la journée. Même lorsque l'intoxication est grave, on observe presque toujours un intervalle — un répit —, de 4 à 12 heures, caractéristique de l'intoxication aiguë chez l'homme, pendant lequel il ne présente que peu ou pas de troubles. Après cette rémission apparaissent des troubles respiratoires, de la toux, de la cyanose, de l'oedème pulmonaire avec une expectoration jaune plus ou moins

abondante. La mort peut survenir par aggravation de ces symptômes et affaiblissement cardiaque progressif. Le malade reste en général conscient jusqu'à la fin.

L'intoxication chronique par les vapeurs nitreuses ne produit pas un tableau aussi net et typique que l'intoxication aiguë. On observe un catarrhe bronchique, de la toux, une expectoration parfois sanguinolente, un teint livide, une coloration jaunâtre de la barbe et des sourcils. L'action chronique sur les dents est assez particulière. Celles-ci deviennent jaunes, brunâtres et donnent l'impression d'être émoussées et rugueuses. Elles sont usées plus rapidement et présentent souvent une carie étendue. Les incisives seules sont atteintes; les supérieures, usées à la partie postérieure d'arrière en avant et de haut en bas, sont en forme de biseau. Le rebord de la couronne est aminci et tranchant. Ensuite les dents deviennent petites, courtes et rondes, par suite de l'usure latérale.

On note en outre une inflammation et des ulcérations de la muqueuse buccale, des narines, de la conjonctive. D'après certains experts, les accidents bénins imputables aux gaz nitreux seraient assez fréquents et on devrait même admettre une déchéance générale de l'organisme, attribuable aux lésions pulmonaires ou sanguines.

Nos recherches se rapportent à l'intoxication aiguë et aussi à l'intoxication chronique par les gaz nitreux.

A. — Intoxication mortelle produite par une seule inhalation de gaz nitreux.

Cinq cobayes mâles ont été exposés séparément à l'action d'un mélange de gaz nitreux et d'air dans une cuve de verre de dix litres. Le mélange pénétrait dans la cuve par en haut et était aspiré à l'autre extrémité par un tube descendant au fond de la cuve. L'aspiration était réglée de manière que cent litres d'air au moins traversaient la cuve en une heure; par cette méthode on

réussissait à éviter jusqu'à un certain point les inconvénients qui auraient pu résulter de l'accumulation d'anhydride carbonique et de vapeurs d'eau en vase clos. L'étanchéité de la cuve était assurée par un enduit de vaseline sur ses bords, sur lesquels reposait le couvercle également en verre.

Pour l'intoxication aiguë nous avons employé les vapeurs produites dans un grand récipient d'environ 2 litres par de l'acide nitrique fumant fréquemment renouvelé. Le mélange avec l'air se faisait dans un tube en T et des robinets permettaient de régler l'admission de l'air et du gaz. La concentration du mélange était telle qu'à l'ouverture de la cuve on remarquait un léger picotement et même un peu de brûlure au nez et à la gorge. Cette teneur en gaz correspond suivant les dosages que nous avons fait pour d'autres expériences à environ 1 mgr. d'acide nitrique total par litre d'air.

Aussitôt **exposé aux gaz**, l'animal paraît excité, cherche à fuir, secoue la tête et même le corps entier, avance et recule, se retourne, cligne des yeux, se frotte le museau, tousse et urine. Après deux minutes il se tranquillise, mais continue à se frotter le nez; la respiration devient plus profonde et généralement plus fréquente aussi, et peut atteindre les hauts chiffres de 170-200 respirations à la minute et même plus.

Déjà après 2 à 5 minutes on peut observer des bulles d'un liquide incolore ou jaunâtre aux narines. Souvent les animaux présentent pendant longtemps des mouvements de mastication, comme s'ils rumaient. Ces mouvements cessent, quand la respiration devient très rapide tout en restant généralement profonde; l'animal a soif — il boit parfois son urine —, reste immobile, présente un museau humide et rose même lorsque les lèvres montrent déjà une couleur légèrement foncée; peu à peu s'établit de

l'orthopnée très nette. L'arrière-train est à plat sur le sol le thorax est soulevé par les pattes antérieures étendues obliquement en avant. Le cou est tendu et la tête levée, même légèrement renversée en arrière. La bouche est ouverte et les narines fortement dilatées.

Même en orthopnée l'animal continue à se frotter le museau qui est humide et rosé; par contre les lèvres et les oreilles sont nettement cyanosées. Si la concentration des vapeurs reste égale ou augmente, les symptômes suivants peuvent apparaître, sans être constants: clignement fréquent, larmoiment; l'animal ferme les yeux, souvent il lèche ses organes génitaux et l'anus, fortement irrités par les gaz; une toux violente et pénible se manifeste de même que de l'éternuement, de manière que l'animal est soulevé de tout son corps et que la contraction énergique du diaphragme devient visible; il vide son intestin et sa vessie. Les poils se hérissent, d'abord au cou, puis sur tout le corps. La polypnée devient saccadée, diminue et passe progressivement à un rythme normal et souvent à une respiration ralentie, dans laquelle pourtant les inspirations sont d'intensité très inégale. La respiration se rapproche alors du type de Cheyne-Stokes. L'inspiration est relativement longue, l'expiration remarquablement brève. La cyanose ordinairement modérée, peut aller jusqu'au bleu sombre. Par suite d'une résolution musculaire assez nette l'animal chancelle et a de la peine à rétablir son équilibre.

Dès qu'on le sort de la cuve, l'animal présente ordinairement des accès de toux et d'éternuement violents, puis il se tranquillise et conserve la position d'orthopnée pendant quelques minutes encore.

La faiblesse se manifeste bientôt à nouveau et augmente; l'animal tombe sur le côté, fait des mouvements de course tandis qu'un liquide jaunâtre sort du nez et de la bouche. Ce liquide a une réaction basique au tournesol. Les manifestations de dyspnée augmentent: l'animal fait de grands efforts inspiratoires à des intervalles de plus

en plus rapprochés en ouvrant démesurément la bouche; et la mort s'en suit rapidement.

Le numéro 5 a présenté quelques symptômes spéciaux: il avait un fort hoquet et un tremblement convulsif de tout le corps, et après vomissement d'un liquide rosé et légèrement écumeux la mort survint avec une rapidité plus grande que chez les autres cobayes (voir plus loin).

No.	Poids gr.	Durée de l'exposition aux gaz en minutes	
1	414	5	Mort environ 50 minutes après
2	314	10	Mort la nuit suivante
3	470	30	Mort après 10 minutes
4	559	45	Mort après 18 minutes
5	604	45	Mort après 68 minutes

Les autopsies pratiquées presque toujours immédiatement après la mort, donnaient les résultats suivants:

Les poils ont perdu leur lustre, les moustaches sont légèrement jaunâtres. Aux pattes, au museau, et aux oreilles la cyanose se manifeste post mortem par leur couleur violacé-pâle. La musculature est en état de parfaite résolution.

Les organes abdominaux sont hyperémiés chez tous les animaux et les vaisseaux remplis d'un sang rouge-brun sombre. Le volume de la rate, du foie et des reins est normal; exceptée la richesse en sang, leurs coupes ne sont pas altérées. Dans les reins surtout et dans les surrénales aussi, le tissu a gardé son aspect normal. La vessie est presque vide et n'est pas altérée.

Le coeur de couleur rouge-brun est arrêté en diastole, et les artères coronaires dilatées. Le sang de tous les vaisseaux et du coeur est liquide, visqueux, brun-noirâtre, de couleur chocolat moins accentuée que dans l'intoxication par les nitrites. Au spectroscope on constate de la méthémoglobine et de l'oxyhémoglobine.

Les poumons, modérément rétractés, montrent sur toute leur étendue les mêmes graves altérations. La sur-

face est marbrée de rose, de rouge vif et de rouge sombre. Les alvéoles dilatées sont bien visibles de l'extérieur. La consistance au toucher est partout augmentée sauf sur les bords, dont la capacité d'air paraît à peu près normale. La coupe rouge et lisse fournit eu raclage un liquide abondant écumeux et sanguinolant. Les bronches et la trachée contiennent également un liquide très spumeux et légèrement teinté de sang; en essuyant la muqueuse on constate qu'elle est rose, légèrement injectée, mais sans hémorragies.

La plèvre gris-rosé ne montre qu'une hyperémie insignifiante.

La moelle épinière et le cerveau sont nettement congestionnés, leur surface est rose, ils présentent un état oedémateux et une consistance diminuée.

Le n° 5, autopsié deux heures après la mort, présentait une perforation de l'estomac, et on observait une altération des organes voisins, de la rate en particulier, par le contenu gastrique fortement acide.

Les **coupes histologiques** de la rate, des reins, de la moelle épinière et du cerveau ne montrent rien d'anormal, si ce n'est de la congestion modérée, principalement dans les reins.

Dans le foie il y a toujours une stase centrale, par endroits assez marquée. Dans un cas seulement la quantité d'hémosidérine était plus grande que normalement.

Les surrénales et le myocarde ne présentent à première vue rien de particulier.

L'épithélium de la trachée est conservé, ses cellules caliciformes bien remplies de mucus; pas d'hyperémie marquée de la muqueuse ni infiltration leucocytaire nette.

Dans les poumons l'épithélium des petites bronches est desquamé, la lumière en est obstruée, on trouve des leucocytes isolés. A la périphérie des lobes on note de l'emphysème tandis que les parties centrale et intermédiaire sont plus ou moins oedématisées: l'épithélium alvéolaire est desquamé par foyers: les leuco- et les

lymphocytes ne sont pas abondants dans les alvéoles, les hémorrhagies y sont rares.

L'histologie des poumons et des voies respiratoires nous montre donc des altérations moins étendues et moins prononcées que ne le laisseraient supposer les symptômes cliniques.

Chez le cobaye n° 2 l'évolution pathologique est déjà poussée plus loin, parce qu'il a vécu encore quelques heures de plus après la fin de l'exposition aux vapeurs nitreuses : Dans les bronches on remarque un gonflement de la muqueuse, mais sans desquamation ; au contraire les bronchioles sont obstruées par des cellules épithéliales desquamées. L'agrandissement des alvéoles et les déchirures des cloisons aboutissent à la formation de l'état emphysémateux des parties périphériques du poumon. Les parties centrales de l'organe sont infiltrées par un oedème tantôt exempt de cellules, tantôt avec de nombreuses cellules épithéliales desquamées.

B. — Intoxication chronique par les vapeurs nitreuses.

19 cobayes ont été exposés temporairement aux gaz nitreux de 4 à 101 jours. 10 d'entr'eux, les n°s 6-15 ont séjourné dans la cuve employée pour les intoxications aiguës (voir page 9) pendant un temps variable (voir tableau). Pour ces derniers les vapeurs ont été produites généralement en laissant tomber d'un capillaire des gouttelettes d'acide nitrique fumant sur de la sciure de bois, ou, moins souvent, par l'action de l'acide nitrique à froid sur l'anhydride arsénieux selon la formule



Les vapeurs dégagées par les deux procédés ont une action analogue, mais les premières paraissent irriter davantage les yeux et causer une cyanose plus intense, tandis que la toux paraît moins prononcée.

La durée de l'exposition quotidienne a été de 20, de 30 et de 40 minutes pour les cobayes 6—11.

En employant environ la même concentration de gaz, nous avons augmenté autant que possible la durée de

l'exposition pour les cobayes 12-15, pour voir, si des symptômes nouveaux ou plus accusés apparaissaient chez eux. Mais — pour réaliser l'intoxication chronique éventuelle et éviter la mort précoce — il nous a fallu parfois cesser d'augmenter et parfois même diminuer la durée d'exposition.

Les conditions de concentration des gaz étaient environ les mêmes pour tous les animaux 6-15 (voir plus loin). Les cobayes 16 et 17 n'ont respiré que des concentrations minimales de vapeurs dans la salle d'expérimentation ou dans la chapelle qui servait à nos expériences. Ils vivaient dans une cage à barreaux et supportaient facilement cette atmosphère. Le n° 16 succomba, quand une fois, par mégarde, après 43 jours d'expérience, la sciure fortement imbibée d'acide nitrique fumant fut posée près de sa cage. Il s'agissait donc d'une mort par intoxication aiguë. Le 17 vécut dans ces conditions pendant 75 jours sans présenter de symptômes morbides. Après cela nous l'avons soumis à l'inhalation de très fortes doses de gaz, en vue de vérifier les modifications spectroscopiques du sang. Il mourut alors en 20 minutes.

Les n° 18-21 ont vécu dans une caisse, dans laquelle de l'acide nitrique fumant tombait d'un capillaire dans de la sciure. La production des vapeurs rouges a été régulière, la sciure et l'acide étant fréquemment renouvelés.

Le même procédé a été employé pour les cobayes 22-24 vivant dans une grande cuve en verre.

Observations cliniques sur les cobayes exposés à l'action chronique de vapeurs rouges.

Quant à la séance quotidienne nous pourrions répéter ce que nous avons dit pages 10 et 11 au sujet de l'intoxication aiguë. Ce tableau se renouvelle chaque jour, mais présente quelques variétés individuelles. Parfois c'est de l'orthopnée qu'on observe, d'autres fois la cyanose ou l'irritation des conjonctives prédominant, tandis que le cobaye 7 a montré tous ces symptômes atténués et a résisté pendant 92 séances, après lesquelles nous l'avons tué par le chloroforme.

A la fin de chaque séance nous avons constaté chez tous les animaux outre les symptômes mentionnés plus haut, une flaccidité, une hypotonie musculaire extrêmement marquée; elle durait souvent jusqu'au lendemain. Cette hypotonie frappe avant tout la musculature de la paroi abdominale et du reste du tronc, et moins les extrémités. Quand, à la fin de la séance, l'animal avait de la bradypnée, la polypnée lui succédait à l'air frais et la respiration ne redevenait normale qu'après quelque temps: dix minutes à deux heures. Les animaux commençaient à manger souvent dix minutes après être sortis de l'atmosphère nitreuse.

L'intervalle de bien-être avant la mort, cette rémission caractéristique pour l'homme intoxiqué, que différents auteurs ont constaté chez les animaux également, nous a semblé être ici moins net. Mais pour la moitié des cas environ, six à douze heures après l'exposition au gaz une nouvelle phase de polypnée légère se manifeste; les animaux sont plus mal, et plus abattus, et meurent parfois à ces moments là (n^{os} 6 et 13).

Comme **altérations persistantes** on note que les poils perdent en peu de jours leur brillant; les parties blanches prennent une teinte grisâtre, puis jaunâtre et enfin jaunecitron. Cette couleur est accentuée au museau et aux longs poils de la moustache. Des auteurs ont observé que les poils se laissent arracher facilement; ce n'était pas le cas pour nos animaux. Chez une partie d'entre eux les plantes des pieds sont devenues rouges en quelques jours et paraissaient être douloureuses. Ce phénomène est dû à la même cause que l'irritation du museau et des organes génitaux externes. Les pattes sont en outre les seules parties de la peau non protégée par les poils qui sont en contact direct avec l'humidité de la litière (vapeurs d'eau condensées, urine etc.) acidifiée par les gaz. Mais au bout de 4 semaines environ on remarque que la peau s'est adaptée à cette irritation et la couleur rouge vif est redevenue rose comme à l'état normal.

Il n'y a pas eu d'altération des dents ni dans leur couleur ni dans leur forme, comme cela a été observé chez l'homme; la durée d'observation de trois mois était peut-être trop courte.

Nous avons constaté une fois une ulcération de la cornée à bords dentelés, dont le centre était déprimé, chez le cobaye 10. Cette lésion s'est produite aussi chez un animal témoin exposé une seule fois aux gaz. Ses deux cornées sont devenues complètement opaques et blanches (voir plus loin).

Le sang. Traitant de l'intoxication aiguë, COURTOIS-SUFFIT dit sans préciser: „L'examen du sang montre des modifications importantes dans la forme et le nombre des globules.“

SACHADÄ mentionne que BAUER a observé après l'intoxication aiguë une couleur vert-pâle allant jusqu'au brun-pâle et maintes modifications de la forme des globules rouges. KOCKEL et SCHMIEDEN par contre n'ont pas retrouvé ces altérations.

Pour l'intoxication chronique des recherches du sang ont été effectuées par RONZANI. Il a constaté qu'au cours des 30 jours de son expérimentation la valeur de l'hémoglobine avait à peine diminué et que la variation du nombre des globules sanguins n'est pas importante chez ses animaux.

Nous avons examiné le sang des cobayes n^{os} 7, 10, 19, 20, 24 la semaine avant leur mise à mort, ainsi que sur les deux cobayes 11 et 21, gardés vivant comme témoins.

Les résultats sont les suivants:

Hémoglobine (selon SAILLI): 2 fois 80/80, 2 fois 75/80,
3 fois 70/80.

Globules rouges: 6 fois 4,580,000 à 5,500,000, (généralement près de 5 million).

Globules rouges: 1 fois 6,100,000 (n^o 24).

Globules blancs: 5 fois 11,700—13,150

1 „ 16,100

1 „ 9,900

Cobayes exposés à l'action chronique des gaz nitreux.

No. de l'animal	Sexe	Poids au début gr	Dernier poids gr	Diminution Augmentation en o/o	Exposé en	Minutes par jours	Nombre de séances	En . . . jours	Sacriifié par chloroforme	Remarques sur la mort, etc.
6.	♀	565	504	-10,8	bocal	20	40	48	—	† 5—6 heures après séance
7.	♂	475	640	+34,7	"	20	92	101	—	« 48 « « «
8.	♂	372	—	—	"	30	4	4	—	« 20 minutes « «
9.	♀	264	415	+61,0	"	30	88	98	—	
10.	♂	526	645	+22,6	"	40	91	101	—	
11.	♀	655	535	-18,3	"	40	92	101	—	gardé vivant comme témoin
12.	♀	815	857 (portante)	+5,1	"	variable, croissant	11	13	—	« 1 heure après séance
13.	♂	795	742	-6,7	"	"	11	13	—	« 9 « « «
14.	♀	848	805 (portante)	-5,1	"	"	40	46	—	« 26 « « «
15.	♂	617	639	+3,6	"	"	43	49	—	« pendant la séance
16.	♀	465	395	-15,0	cage, air ambiant	"		43	—	voir texte page 15
17.	♀	387	457	+18,1	"	continuellement		75	—	tué par une forte dose de gaz
18.	♂	475	469	-1,3	caisse bois	"		75	—	
19.	♂	534	577	+8,5	"	"		84	—	
20.	♀	527	512	-2,8	"	"		84	—	
21.	♀	454	440	-3,1	"	"		84	—	gardé vivant comme témoin
22.	♂	990	909	-8,2	cuveau verre	"		26	—	mort par le gaz, le jour
23.	♂	962	675	-29,8	"	"		43	—	« « « la nuit
24.	♂	832	738	-11,3	"	"		57	—	

Dans le tableau suivant les mononucléaires moyens sont classés avec les lymphocytes, les chiffres sont exprimés en %.

No.	Lympho- cytes	Grands mono- nucléaires	Polynucléaires neutrophiles	Polynucléaires éosinophiles	Polynucl. basophiles (Mastzellen)
10.	41	4	41	11	0
11.	39	5	54	2	0
7.	44	6	47	3	0
19.	35	1	47	17	0
20.	48	0	40	11	1
21.	55	5	37	3	0
24.	40	7	46	6	0

On constate seulement que trois animaux ont un nombre d'éosinophiles élevé sans pouvoir l'expliquer. Il n'est pas possible de tirer une formule leucocytaire caractéristique de l'intoxication chronique d'après nos expériences.

La question de l'**accoutumance** aux vapeurs nitreuses est très intéressante et doit être envisagée en relation avec les doses. On connaît une accoutumance prononcée pour l'homme (LEHMANN, COURTOIS-SUFFIT, LLOPART, Encyclopédie du B. I. T.). Nous avons pu l'observer sur nous-mêmes, car, au cours des premiers jours de l'expérimentation, des petites concentrations de vapeurs rouges déjà nous causaient de la toux, une sensation de sécheresse et de constriction du pharynx et du larynx, des maux de tête; tous ces symptômes disparaissaient rapidement à l'air frais. Pendant les jours suivants les sensations pénibles à la gorge disparurent d'abord, puis la toux et progressivement au bout d'un mois le mal de tête.

Au courant des trois mois nous avons éprouvé une anosmie progressive spécifique pour les gaz nitreux, de sorte que, vers la fin nous ne sentions que des vapeurs concentrées visibles comme un fin brouillard.

L'accoutumance existe-t-elle aussi chez l'animal et à quel degré? Pour cela deux de nos observations sont assez caractéristiques:

Sur 19 cobayes 8 vivaient encore après 101 jours d'expériences, les autres étaient morts par l'action des vapeurs nitreuses, malgré une accoutumance certaine et assez prononcée. Celle-ci est mise en évidence par les faits suivants.

Au centième jour de leur intoxication chronique nous avons exposé avec les cobayes 7 et 11 un cobaye témoin. Tandis que les deux premiers ne larmoyaient que faiblement sans souffrir plus que les jours précédents, le témoin mourut en 25 minutes avec les plus graves symptômes de l'intoxication aiguë et une ulcération étendue avec opacification des deux cornées.

Une seconde démonstration de l'accoutumance nous est fournie par le fait suivant: Avec les cobayes 21 et 24 nous avons introduit dans la cuve de verre un témoin. Les deux premiers, intoxiqués chroniques, supportèrent comme d'habitude les vapeurs nitreuses; le témoin au contraire mourût dans la nuit suivante.

D'autre part en conservant les mêmes doses, on observe en quelques jours une diminution d'intensité des symptômes (toux, polypnée, orthopnée, cyanose) ou même la disparition de quelques uns d'entre eux (poils hérissés, irritation des yeux et irritation des plantes des pieds).

Un intervalle de 48 heures au lieu de 24 entre deux expositions ne paraît pas avoir d'influence marquée.

Il ressort en outre de ces expériences que la **résistance individuelle** est très variable. En effet le n° 12, pour lequel la durée d'exposition n'a été que de 55 minutes par séance, est mort en 13 jours; le 13, mort aussi en 13 jours, est monté à 110 minutes. Le 14 a supporté jusqu'à 80 minutes avec une survie de 46 jours, et le 15 n'est mort qu'après 49 jours après avoir supporté une exposition de 280 minutes par jour.

RONZANI et LEHMANN ont **dosé** les gaz nitreux qu'ils employaient dans leurs expériences. Leurs chiffres ne sont pas identiques; ils se rapportent surtout à l'intoxication aiguë. Avec les doses ci-après exprimées en milli-

grammes d'acide nitrique total par litre d'air, LEHMANN indique les effets suivants:

0,1 mgr ne donne presque point de lésions.

0,2 mgr irrite fortement.

0,3—0,5 mgr n'est supporté que pendant un temps très court.

0,9 et plus tue les animaux en 1—2 heures.

Une dose de 0,27 mgr essayée en série par LEHMANN pendant 7—18 jours ne s'est pas montrée dangereuse.

Nous avons déterminé la **concentration** des vapeurs nitreuses, auxquelles nos animaux les plus résistants étaient soumis vers la fin de l'expérimentation. 1 litre du mélange employé d'air et de gaz a été bien secoué avec 50 cc. d'une solution de carbonate de soude à 0,5%. Dans ces 50 cc. nous avons ensuite déterminé la quantité des nitrites avec le réactif de l'iodure de zinc amidonné et des nitrates avec la brucine. Pour cela nous nous sommes servi des méthodes qualitatives (de BIBRA) indiquées dans le Manuel suisse des denrées alimentaires¹⁾, méthodes qui nous permettent aussi d'évaluer approximativement la quantité des nitrites et des nitrates. Les résultats sont suffisamment exacts pour le but poursuivi et cette manière à faire a l'avantage d'être rapide et simple.

Il résulte d'une série de déterminations, que nos animaux 22—24 vivaient continuellement dans une atmosphère de plus de 0,05 mgr d'acide nitrique total, valeur qui montait souvent pendant la journée à 0,5 mgr pour un temps assez long et qui atteignait après renouvellement de l'acide 1,5 et 2,0 mgr.

Les concentrations extrêmement hautes supportées par les cobayes 7, 9, 10, et 11 sont conformes à ces derniers chiffres. Vers la fin des expositions de 20, 30 et 40 minutes, la concentration moyenne était de 0,5 mgr; enfin des concentrations de 2,0 à 2,5 mgr pendant 2 à 5 minutes n'étaient pas rares. Elles sont reconnaissables à leur couleur rouge, et leur action extrêmement délétère

¹⁾ Troisième édition 1919, Neukomm et Zimmermann, Berne.

sur un animal neuf a été démontrée par les ulcérations cornéennes du premier témoin dont nous avons parlé.

La **mort due à l'intoxication chronique** ne diffère guère de celle produite par l'intoxication aiguë. Elle est seulement plus lente; la cyanose est toujours forte; une écume jaunâtre à réaction basique sort toujours du nez et parfois de la bouche. Seul le no. 16 a eu des convulsions graves. Elles se sont succédées pendant deux heures alternativement cloniques et toniques en flexion et en extension avec roulement latéral et ont été suivies d'une période de ralentissement progressif des fonctions vitales. Ce cobaye avait une exagération des réflexes très nette. Il s'effrayait et sursautait au moindre bruit. Une souris injectée avec 1 cc. de son sang n'a pas montré de symptômes pathologiques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

En ouvrant le corps, on constate que la couleur du **sang** n'est pas toujours identique: elle est rouge-foncé ou chocolat, ou même noirâtre. Cette teinte est d'autant plus sombre que l'action des gaz a été plus forte et que la mort a été plus rapide. Plus la teinte est foncée, plus la consistance du sang est visqueuse. **L'examen spectroscopique** montre l'existence de méthémoglobine chez les animaux à mort rapide. Ainsi nous avons pu l'identifier chez les cobayes 9 et 17 de la façon suivante (comme nous l'avons fait pour une série d'intoxications par le nitrite de soude):

Si nous diluons progressivement quelques gouttes de sang de l'animal avec de l'eau distillé, nous voyons apparaître dans son spectre d'abord un éclaircissement dans le rouge et vers l'orange. En poussant plus loin cette dilution, nous remarquons alors une première bande d'absorption nette avec maximum d'obscurité à $\lambda = 634$. Elle persiste encore à la dilution, où les deux bandes de l'oxyhémoglobine apparaissent. Celles-ci ont leur maximum d'intensité l'une à $\lambda = 578$; elle s'étend de $\lambda = 570$ à $\lambda = 585$; elle est plus étroite, plus foncée et plus nette

que l'autre qui a son maximum à $\lambda = 542$ et s'étend de $\lambda = 530$ à $\lambda = 550$.

En ajoutant à cette dilution sanguine quelques gouttes de solution de ferricyanure de potassium, la bande $\lambda = 634 \mu$ devient plus nette à mesure que les deux bandes de l'oxyhémoglobine disparaissent; elle ne change pas d'endroit. Donc l'oxyhémoglobine est entièrement transformée en méthémoglobine.

La même dilution sanguine additionnée de sulfate d'ammonium réduit l'oxyhémoglobine en hémoglobine, dont l'unique bande d'absorption est à $\lambda = 555$. Si, d'après COURTOIS-SUFFIT, cette réduction est ralentie, c'est un signe de la présence d'hémoglobine oxyazotée (NO—Hb), corps semblable à l'hémoglobine oxycarbonée, et premier degré de la formation de méthémoglobine par les gaz nitreux. Cette réduction n'était pas ralentie dans le sang examiné: les deux bandes de l'hémoglobine oxyazotée faisant aussi défaut.

Nous pouvons conclure, d'après ce qui précède: que le sang de nos animaux contenait de la méthémoglobine et de l'oxyhémoglobine, et que nous n'avons pas constaté la présence d'hémoglobine oxyazotée.

A l'air nous avons vu plusieurs fois le pourtour des gouttes de sang redevenir rouge clair en 15 à 60 minutes. En revanche nous n'avons jamais retrouvé la réaction acide du sang au papier de tournesol, observée par COURTOIS-SUFFIT, ni dans l'intoxication aiguë ni dans l'intoxication chronique. Nos cobayes chroniques avaient, après chloroformisation, un sang moins foncé, avec coagulation normale. Dans son spectre on pouvait toujours observer les deux bandes de l'oxyhémoglobine, mais jamais la bande de la méthémoglobine.

Le coeur est arrêté en diastole ou en position intermédiaire; les artères coronaires sont gorgées de sang. L'examen microscopique du myocarde ne montre aucune altération manifeste; la quantité de sang y est à peu près normale; il n'y a pas de dégénérescence graisseuse.

Les poumons sont toujours volumineux, non rétractés, ni affaissés; leur surface est lisse. Sur un fond gris rosé sale, on remarque de petits foyers rouges plus ou moins foncés. Les alvéoles périphériques sont seulement dilatées sur les bords de l'organe. A la coupe, les poumons de quelques-uns des animaux ont un aspect normal, d'autres sont légèrement marbrés, d'autres encore présentent une marbrure très prononcée, les parties foncées ont un aspect un peu granuleux, sont fragiles et de consistance assez dure.

Le tissu pulmonaire est œdématié. A la coupe les bronches ont un aspect gélatineux; elles sont en général remplies d'un liquide blanc ou jaune spumeux, à réaction basique. Leur muqueuse est le plus souvent rouge foncée, parfois rose; mais parfois elle garde sa couleur normale. Dans la plupart des cas, la trachée n'a rien de pathologique; nous avons noté cependant une congestion nette de la muqueuse dans son tiers inférieur. On y trouve aussi un liquide semblable à celui des bronches, mais moins abondant.

Au microscope, l'épithélium de la trachée est partout intact, même dans les cas 7 et 9, où il y avait une congestion évidente. Celle-ci est cependant peu prononcée dans les coupes microscopiques. L'épithélium des bronches montre un gonflement inconstant et dans leur contenu liquide séreux se trouvent des leucocytes polynucléaires et des lymphocytes, surtout abondants à la périphérie de l'organe. L'exsudat des infundibula est riche en cellules. Il est possible de suivre d'une manière remarquable sur une seule préparation du tissu pulmonaire ses altérations progressives par les gaz. D'abord normal, il est ensuite légèrement, puis fortement hyperémié; les capillaires font saillie dans l'alvéole qui est de plus en plus rétrécie. La lumière se remplit d'un exsudat séreux, puis des cellules épithéliales desquamées et gonflées s'y ajoutent et enfin des polynucléaires et de rares lymphocytes. L'alvéole prend ainsi l'aspect d'un abcès microscopique. A ce moment l'hyperémie cesse, et des signes de réorganisation

des tissus apparaissent dans les bronchioles. La liquéfaction de l'exsudat ne se produit pas, à cause de l'action quotidienne des gaz. De même on ne trouve qu'exceptionnellement des globules rouges à l'intérieur des alvéoles.

Directement sous la plèvre, on trouve à côté du tissu pulmonaire normal divers degrés d'emphysème; les altérations augmentent à mesure qu'on approche du hile. Pour chaque animal, elles peuvent s'arrêter à l'une des phases décrites ci-dessus et se limiter plus ou moins aux lobules ou envahir des lobes entiers. Nulle part nous n'avons retrouvé la thrombose des vaisseaux pulmonaires observée par KAUFMANN.

La thyroïde est composée par des petits follicules avec un épithélium cubique ou plat. Leur lumière est gorgée de substance colloïde. Le stroma, très peu développé, est très bien vascularisé.

Le foie est le plus altéré des organes abdominaux. A l'œil nu il se montre tantôt avec son aspect normal, d'autres fois il est plus ou moins fortement hyperémié, de couleur jaune-rouge à la surface et jaune-argile à la coupe; les centres des lobules sont foncés, la consistance dure et friable. Au microscope on retrouve chez les différents cobayes les mêmes gradations: a) foie normal; b) stase centrale moyenne et forte; c) stase diffuse et surcharge graisseuse légère; d) stase centrale maxima avec dégénérescence graisseuse.

La rate est de grosseur normale, brillante, rouge brune, parfois foncée; la coupe est saignante et les follicules gris font saillie à la surface et à la coupe. A l'examen microscopique on remarque une pulpe hyperémiée et de petites trabécules conjonctives néoformées. Les follicules sont grands, sans rien de particulier; l'hémossidérine insignifiante.

L'hyperémie des reins est nettement apparente, macroscopiquement et microscopiquement, mais il n'y a pas d'autres altérations.

Dans la surrénale nous avons noté que la lipofuscine de la zone réticulaire est particulièrement bien visible, mais sans augmentation quantitative. Chez quelques animaux seulement, la teneur en sang était un peu élevée.

Quant aux **autres organes** de l'abdomen, on est frappé par leur richesse en sang de couleur foncée.

Quand la mort a suivi rapidement l'action des gaz, la pie-mère et la substance nerveuse du **cerveau** et de la moelle sont congestionnées, avec une forte imbibition séreuse. Lorsque la mort a été tardive, et dans le cas de nos cobayes chroniques sacrifiés par chloroformisation, ces organes ne présentent rien de particulier, et l'étude histologique pratiquée sur des coupes prélevées à différents endroits du système nerveux central ne montre rien d'anormal.

THÉRAPEUTIQUE

Chez nos cobayes nous avons essayé aucune thérapeutique. Rappelons simplement, que le traitement de l'**intoxication aiguë** par les gaz nitreux chez l'homme consiste avant tout en inhalations d'oxygène. Il est recommandé d'y procéder déjà pendant la période de répit. Les pulvérisations avec une solution de bicarbonate de soude sont censées donner de bons résultats. Dans les cas graves on préconise la saignée suivie d'injection de sérum physiologique ou de glucose. On aura toujours recours aux toni-cardiaques.

Le chloroforme, d'un emploi répandu autrefois, est actuellement abandonné.

Pendant la guerre on a recommandé aux soldats et aux civils surpris par les gaz, d'éviter tout mouvement pour épargner un travail superflu aux poumons lésés. Ce conseil est également bon pour les ouvriers et pour tous les cas, en général, d'intoxication par les gaz nitreux.

Quant aux méfaits produits par l'intoxication chronique, ils relèvent davantage de la prévention que de la thérapeutique. On les évitera par des installations protectrices les plus perfectionnées. Dès que l'ouvrier souffre de symptômes suspects, il devrait quitter tout de suite son travail malsain. Si l'on veut prévenir des surprises malheureuses, il est bon de ne pas laisser exposé aux gaz un individu, qui semble plus susceptible que d'autres.

Etant données l'accoutumance et l'insensibilité progressives aux doses faibles de gaz, mais dont l'action est d'autant plus redoutable qu'elle est plus subtile, toute protection se basant sur une aération suffisante et sur une étanchéité parfaite des appareils, nous paraît préférable à des masques ou à tout autre moyen dont la mise en œuvre dépend de l'ouvrier menacé.

CONCLUSIONS.

1. L'intoxication aiguë par les vapeurs nitreuses cause la mort par formation de méthémoglobine et œdème pulmonaire.
 2. L'intoxication chronique par des concentrations relativement fortes de gaz nitreux produit les mêmes symptômes que l'intoxication aiguë, et en plus un état pathologique qu'on pourrait qualifier de pneumonie desquamative-exsudative avec une forte tendance à la dégénérescence graisseuse du foie.
 3. La sensibilité individuelle aux vapeurs nitreuses est très variable chez les animaux comme chez l'homme.
 4. Il y a une accoutumance nette aux vapeurs nitreuses.
 5. L'intervalle de répit après intoxication aiguë ou chronique par vapeurs nitreuses est moins typique chez le cobaye que chez l'homme.
 6. L'étude de l'évolution anatomo-pathologique de l'intoxication ne donne pas une explication définitive de ce répit.
-

BIBLIOGRAPHIE.

1. DE BOISSIEU. — Dissertation sur les antisept. *Mém. cour. Dijon*, 1769, in 8°, p. 15.
 2. DE BOISSIEU. — Mém. sur les méth. rafraîch. etc., in Préface de Maret, p. XIII. Dijon 1772, in 8°.
 3. SMITH, J. C. — Observations sur la fièvre des prisons. *Trad. libre de l'anglais du docteur Smith*, par Odier, Genève, 1801; in 8°.
 4. DESGRANGES. — Observations et remarques sur une mort prompte occasionnée par le gaz nitreux. In *Journ. de Corvisart*, 1804, t. VIII, p. 487.
 5. EULENBERG. — Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig, 1865, in 8°, p. 344 et suiv.
 6. RONZANI, E. — Ueber den Einfluss der Einatmungen reizender Gase der Industrien . . . etc. *Arch. f. Hyg.* 1908, Bd. 67.
 7. LEHMANN, K. B. und HASEGAWA. — Wirkung technisch u. hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Menschen. *Arch. f. Hygiene* Bd. 77, H. 7 u. 8.
 8. LLOPART, P. — Erfahrungen über Vergiftungen durch „Nitrose Gase“. Diss. (Institut Zangger) Zürich 1911, avec bibliographie.
 9. COURTOIS-SUFFIT. — Hygiène de l'industrie des poudres et des explosifs. Paris, Baillière, 1913.
 10. SACHADÁ, O. — Die nitrosen Gase. Diss. Leipzig 1914.
 11. THEODOR PAUL. — Merkblatt über die ärztliche Behandlung von Personen, die infolge Einatmung der durch feindliche Fliegerbomben entwickelten Gase erkrankt sind. *Münchn. med. W'schr.* 1917, p. 167.
 12. MAGNUS. — Kampfgaserkrankungen. *Deutsche med. W'schr.* 1917, p. 221.
 13. REUSCH, W. — Gasvergiftung im Röntgenzimmer und ihre Verhütung. *Münchn. med. W'schr.* 1917, p. 445.
 14. RIEDER, H. — Die Beseitigung nitroser Gase u. überlauter Geräusche im Röntgenbetriebe. *Münchn. med. W'schr.* 1917, p. 1265.
 15. KAUFMANN, C. — Handbuch der Unfallmedizin 1925.
 16. B. I. T. — Bureau international du travail: Les gaz nitreux dans: „Hygiène du travail“, Fascicule 64, Genève 1926.
 17. CRISTIANI, H. — Altérations des végétaux par les gaz nitreux. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1927, t. XCVI, no. 6, p. 386.
 18. CRISTIANI, H. — La fluorose du bétail et les gaz nitreux. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1927, t. XCVI, no. 6, p. 388.
-

